

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年12月6日(2007.12.6)

【公表番号】特表2007-512323(P2007-512323A)

【公表日】平成19年5月17日(2007.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2007-018

【出願番号】特願2006-541084(P2006-541084)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/107 (2006.01)

A 6 1 K 31/4355 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 491/107 C S P

A 6 1 K 31/4355

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年10月16日(2007.10.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

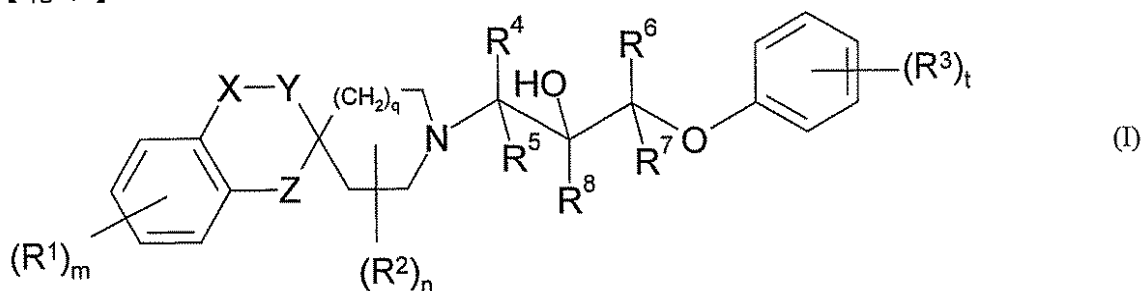
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

m は 0、1、2、3 または 4 である；

R^1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシまたはスルホンアミドである；

X は、結合、 $-CH_2-$ または $-O-$ を表し、Y は、結合、 $-CH_2-$ または $-O-$ を表し、また Z は、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を表す；ただし、いずれの時点でも X、Y および Z の一つのみが結合を表すことができる；ただし、X および Y が共に同時に $-O-$ を表すことはない；

n は 0、1 または 2 である；

R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ハロアルキルを表す；

q は 0 または 1 である；

t は 0、1、2、3、4 または 5 である；

R^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-C(O)H$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-CH_2-R^{17}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルであるか、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、フェニルおよび飽和もしくは不飽和の 5 員ないし 10 員のヘテロ環状環系（該環系は窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含んでなる）から選択される基（各基は所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシおよび $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている）である；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ ハロアルキルを表す；

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表す；

R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合する窒素原子と共に 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環を形成し、該環は所望によりヒドロキシルから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され得る；

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表す；また

R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または R^{15} および R^{16} はそれらが結合する窒素原子と共に 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環を形成し、該環は所望によりヒドロキシルから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され得る；

R^{17} は少なくとも 1 個の窒素原子を含む 5 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環であり、該環は所望により 1 つ以上のオキソ基で置換され得る]

で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

X および Y が以下の表に示す意味を有する請求項 1 記載の化合物。

【表 1】

X	Y
結合	O
O	結合
CH_2	結合
結合	CH_2

【請求項 3】

Z が $-O-$ または $-CH_2-$ を表す請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

q が 1 である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

m が 1 であり、R¹ がハロゲンを表す請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R³ がそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、-C(O)H、-NR⁹R¹⁰、-CH₂C(O)NR¹¹R¹²、-CH₂NHC(O)R¹³、-NH₂SO₂R¹⁴、-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-CH₂-R¹⁷、C₁-C₄アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、C₅-C₆シクロアルキルであるか、またはC₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₁-C₄アルコキシ、フェニルおよび飽和もしくは不飽和の 5 員ないし 6 員のヘテロ環状環系(該環系は窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の環ヘテロ原子を含んでなる)から選択される基(各基は所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシおよびC₁-C₄アルコキシカルボニルから選択される 1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つの置換基で置換されている)である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

飽和または不飽和の 5 員ないし 6 員のヘテロ環状環系が、イソキサゾリル、ピロリル、モルホリニル、ピペリジニルまたはオキサジアゾリルである請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

以下の化合物から選択される請求項 1 記載の化合物：

(2S)-1-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-3-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-2-オール塩酸塩；

2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}フェノール；

(2S)-1-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェノキシ]プロパン-2-オール塩酸塩；

2-(2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}フェニル)-N-メチルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩；

(3S)-1-[(2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}フェニル)アセチル]ピロリジン-3-オール；

N-(2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}ベンジル)アセトアミド；

2-(2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-4-メトキシフェニル)-N-メチルアセトアミド；

2-(2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩；

2-(4-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ)-2-メトキシフェニル)-N-メチルアセトアミド；

(2S)-1-(2-アミノ-5-メトキシフェノキシ)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)プロパン-2-オール・ビス(トリフルオロ酢酸)塩；

N-(2-([(2S)-3-(5-クロロ-1'H,3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-ヒドロキシプロピル]オキシ}-4-ヒドロキシフェニル)メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩；

N - (2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} - 4 - メトキシフェニル)メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 ;

(2 S) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (3 - エチルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (4 - クロロ - 2 - イソオキサゾール - 5 - イルフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロパン - 2 - オール ;

(4 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ}フェニル)(フェニル)メタノン ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラクロロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - フェノキシプロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (2 - ブロモフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロパン - 2 - オール ;

2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ}ベンズアルデヒド ;

5 - tert - ブチル - 2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ}ベンズアルデヒド ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (1, 1 ' : 3 ' , 1 " - テルフェニル - 2 ' - イルオキシ)プロパン - 2 - オール ;

1 - (2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} - 5 - メトキシフェニル)エタノン ;

1 - (5 - ブロモ - 2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ}フェニル)エタノン ;

(2 S) - 1 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 5 - メチルフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (2, 3 - ジメチル - 4 - ニトロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;

(2 E) - 3 - (4 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} - 3 - メトキシフェニル)アクリル酸エチル ;

(2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1 'H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4 ' - ピペリジン

]- 1' - イル) - 3 - (2 - メチル - 3 - ニトロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 5 - クロロ - 2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} ベンズアルデヒド ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - (2 - フルオロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (2 - クロロフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (3 - プロモフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (4 - プロモフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (2 - tert - ブチル - 5 - メチルフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール ;
 1 - (2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} - 4, 5 - ジメトキシフェニル)エタノン ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - [2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - エチルフェノキシ) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - [3 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - [2 - (ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル)フェノキシ]プロパン - 2 - オール ;
 3 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} ベンゾニトリル ;
 2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ} ベンゾニトリル ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 3 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン

] - 1' - イル) - 3 - (2, 3, 6 - トリクロロフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 5 - クロロ - 2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン -
 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ} - 3 - メチルベン
 ズアルデヒド ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ニトロフェノキシ]
 プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - 3, 5 - ジメチル - 6 - ニトロフェノキシ)プロ
 パン - 2 - オール ;
 1 - (3, 5 - ジクロロ - 2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベン
 ゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ}フェニ
 ル)プロパン - 1 - オン ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - (4 - エチルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - (2 - エチルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - (3 - エチルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ)プロパン - 2 - オール ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - [2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェノ
 キシ]プロパン - 2 - オール ;
 4 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペ
 リジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル]オキシ}ベンゾニトリル ;
 (2 S) - 1 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン
] - 1' - イル) - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル)フェノキシ]プロパン - 2
 - オール ;
 1 - (2 - {[(2 S) - 3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4'
 - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ]ベンジル}イミダゾリン - 2, 4
 - ジオン ;
 (2 S) - {2 - クロロ - 5 - [3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフラン -
 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ]フェノキシ}酢酸 ;
 (2 S) - {2, 4 - ジクロロ - 5 - [3 - (5 - クロロ - 1' H, 3 H - スピロ[1 - ベンゾフ
 ラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ]フェノキシ}酢酸
 ;

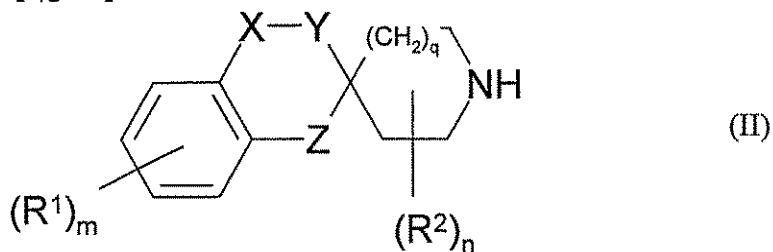
およびそのいずれか1つの医薬的に許容し得る塩および溶媒和物。

【請求項9】

請求項1に定義した式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の製造法であって、

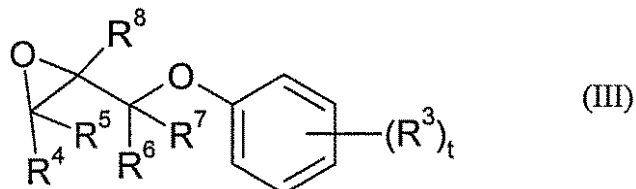
(a) 式(II) :

【化 2】



(式中、 m 、 R^1 、 n 、 R^2 、 q 、 X 、 Y および Z は式(I)に定義したとおりである)
 で示される化合物と、式(III)：

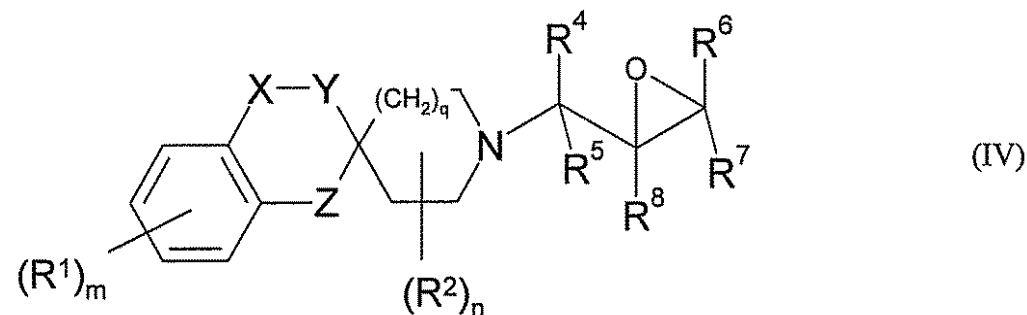
【化 3】



(式中、 t 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(I)に定義したとおりである)
 で示される化合物とを反応させること；または

(b) 式(IV)：

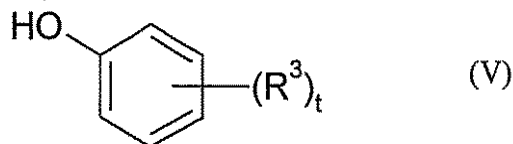
【化 4】



(式中、 m 、 R^1 、 n 、 R^2 、 q 、 X 、 Y 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物と、式(V)：

【化 5】

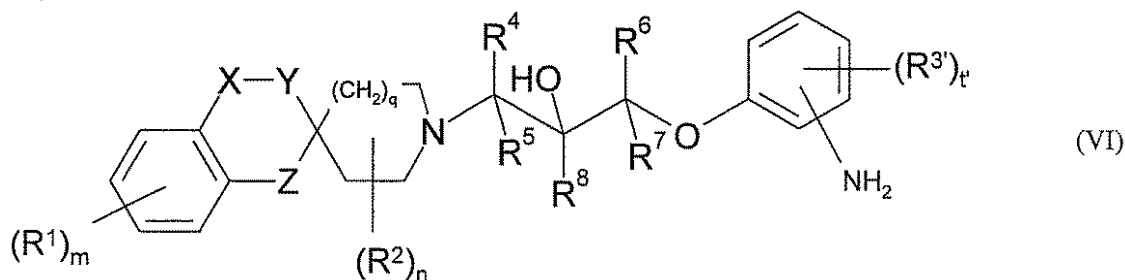


(式中、 t および R^3 は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物とを適当な塩基の存在下に反応させること；または

(c) t が少なくとも1であり、基 R^3 が $-NHSO_2R^{14}$ を表す場合、式(VI)：

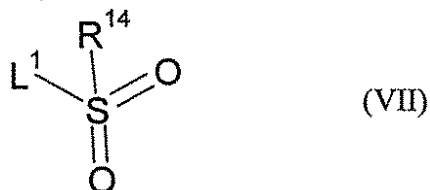
【化 6】



(式中、 t' は0、1、2、3または4であり、 $R^{3'}$ は式(I)の R^3 で定義したとおりであるが、 $-NHSO_2R^{1'4}$ 以外である；また、 m 、 R^1 、 n 、 R^2 、 q 、 X 、 Y 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物と、式(VII)：

【化7】

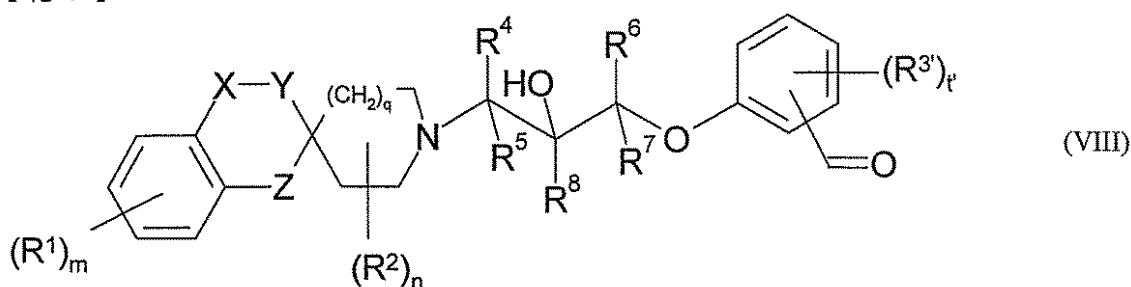


(式中、 L^1 は脱離基を表し、 $R^{1'4}$ は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物とを、適当な塩基の存在下に反応させること；

(d) t が少なくとも1であり、基 R^3 が $-CH_2-R^{1'7}$ (式中、 $R^{1'7}$ は2個の窒素原子を含む5員ないし7員の飽和ヘテロ環状環であり、該環は2個のオキシ基によって置換されている)を表す場合、式(VIII)：

【化8】



(式中、 t' は0、1、2、3または4であり、 $R^{3'}$ は式(I)の R^3 で定義したとおりであるが、 $-CH_2-R^{1'7}$ 以外である；また、 m 、 R^1 、 n 、 R^2 、 q 、 X 、 Y 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物とアルキルグリシネートとを還元剤の存在下に反応させ、次いで、イソシアン酸金属塩と反応させること；

そして、所望により、(a)、(b)、(c)または(d)の後に、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を形成させる；

ことを含む方法。

【請求項10】

請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物を、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と共に含有してなる医薬組成物。

【請求項11】

請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物と医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とを混合することを含む請求項10記載の医薬組成物の製造法。

【請求項12】

治療に使用するための請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物。

【請求項13】

ケモカインレセプターの活性を調節することが有益であるヒトの疾患または症状を処置するための医薬の製造における請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項14】

関節リウマチの処置に使用するための医薬の製造における請求項1ないし8のいずれか1

項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項15】

慢性閉塞性肺疾患の処置に使用するための医薬の製造における請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項16】

喘息の処置に使用するための医薬の製造における請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項17】

多発性硬化症の処置に使用するための医薬の製造における請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項18】

炎症性疾患の処置方法であって、請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項19】

気道疾患の処置方法であって、請求項1ないし8のいずれか1項に記載する式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表す；また、

R^{15} および R^{16} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と共に4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環を形成し、該環は所望によりヒドロキシルから選択される少なくとも1個の置換基で置換され得る、

化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

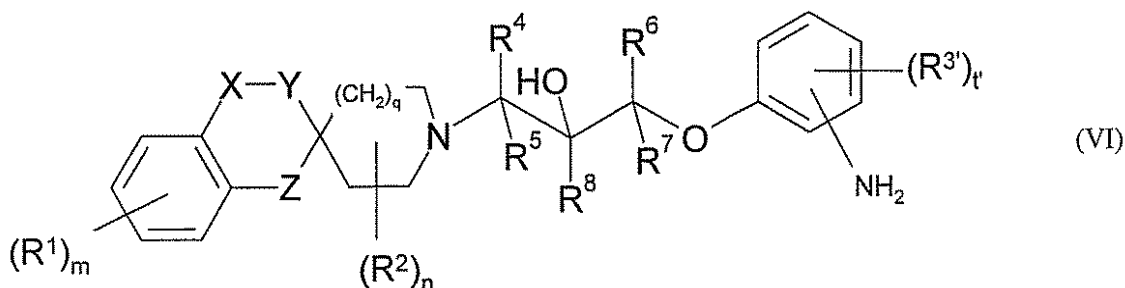
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

(c) t が少なくとも1であり、基 R^3 が $-NHSO_2R^{14}$ を表す場合、式(VI)：

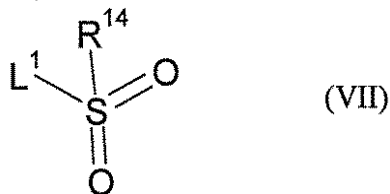
【化6】



(式中、 t' は0、1、2、3または4であり、 $R^{3'}$ は式(I)の R^3 で定義したとおりであるが、 $-NHSO_2R^{1'4}$ 以外である；また、 m 、 R^1 、 n 、 R^2 、 q 、 X 、 Y 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物と、式(VII)：

【化7】

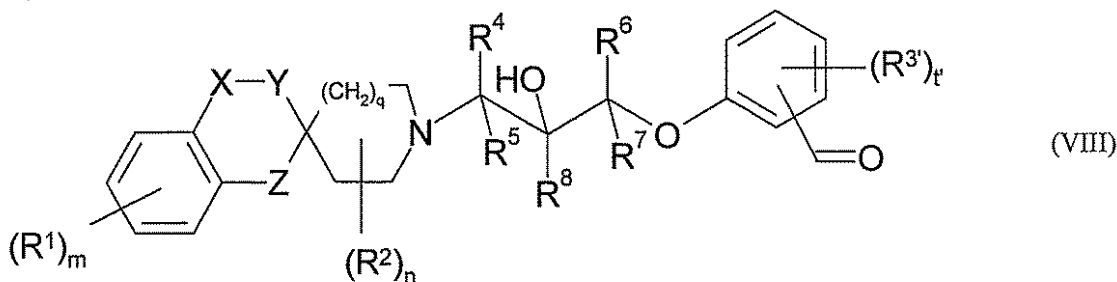


(式中、 L^1 は脱離基(例えば、塩素などのハロゲン原子)を表し、 $R^{1'4}$ は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物とを、適当な塩基(例えば、ピリジン)の存在下に反応させること；

(d) t が少なくとも1であり、基 R^3 が $-CH_2-R^{1'7}$ (式中、 $R^{1'7}$ は2個の窒素原子を含む5員ないし7員の飽和ヘテロ環状環であり、該環は2個のオキシ基によって置換されている)を表す場合、式(VIII)：

【化8】



(式中、 t' は0、1、2、3または4であり、 $R^{3'}$ は式(I)の R^3 で定義したとおりであるが、 $-CH_2-R^{1'7}$ 以外である；また、 m 、 R^1 、 n 、 R^2 、 q 、 X 、 Y 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は式(I)に定義したとおりである)

で示される化合物とアルキルグリシネート(例えば、エチルグリシネート)とを還元剤(例えば、 $NaCNBH_4$)の存在下に反応させ、次いで、イソシアン酸金属塩と反応させること；

そして、所望により、(a)、(b)、(c)または(d)の後に、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物を形成させること；

を含む方法を提供する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

(7) 癌、特に、非小細胞肺癌(NSCLC)および扁平上皮癌；

(8) 血管新生がケモカインレベルの上昇と関連する疾患；および

(9) 嚢胞性線維症、卒中、心臓、脳、末梢四肢における再灌流障害、および敗血症。

従って、本発明は、治療に使用するための、本明細書にてすでに定義した式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

本発明はまた、本明細書にてすでに定義した式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物を、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と組合わせて含有してなる医薬組成物をも提供する。

本発明はさらに、本明細書にてすでに定義した式(I)で示される化合物または医薬的に許容し得るその塩もしくは溶媒和物を、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む本発明医薬組成物の製造法をも提供する。